報 許 特 公

特許出願公告 昭28-3825

野 25.8.22 昭 28.8.10 出願 公告

不 二 男 臣 沢 明 渚 発 小 林 英

凤

冏

75-生 城

出 頤 人

三菱化成工業株式会社

弁理士 代理人

邑 林 木

特願 昭 25-10941

東京都品川区平塚町7の626

三腐市下連催107

横浜市港北区日吉本町1272

日吉化成僚内

東京都中央区銀座西6の6

(全2頁)

2-アモノビリモヂンの製造方法

発明の詳細なる説明

従来2一てミノビリミヂンの製造方法としては 2-アミメー4・6-チクロルビリミチンを亞鉛末 で還元する方法、及び2一フミノー4ークロルビ リミチンをパラチウム触媒で接触的に還元する方 法等が知られているが、之等の方法は何れも其の 製造工程が複雑であり、工業的に有利な方法と謂 い難い。本発明者等 はより 簡易なる方法により 2―アミノピリミヂンを得んとして種々研究の結 果グアニチンを遊離或は塩類の狀態に於てテトラ アルコオキシープロペン類と酸性或はアルカリ性 溶液中で反応せしめることにより2一アミノビリ ミヂンを極めて有利に製造することに成功した。 テトラアルコオキシプロペン類はオルト蟻酸エス テルに微量の 触媒例 えば 3 弗化硼素エーテラー トを混じ之に攪拌下ヴィニルエーテルを徐々に加 え、比較的低温例えば30~50°C に於て約1~2 時間攪拌して反応を完了させ、最後に生成物を割 温蒸溜して得られるものである。本発明者等はと の化合物について研究中本発明到達の緒を見出し たのである。

即ち本発明者等の試験結果によればテトラアル コオキシープロペン類は化学的に比較的安定な物 質であるが、酸性では反応し易く例えば鉱酸類の **猛薄溶液と共に振盪すれば常温でも徐々に分解を** 起しプロパンチアルを生するものである。依つて テトラアルコオキシープロペン類の酸性溶液中に グァニチンを塩類の狀態で存在させておくときは 常温附近で縮合反応を起し容易に2一プモノピリ ミデンを生成せしめ得ることを見出した。

この場合の酸性溶液としては酸を水溶液の狀態 で使用してもよく又例えば乾燥塩酸を飽和させた

アルコールその他の溶剤中で常温又は加<u>温</u>の条件 で反応させてもよい。後者の場合はテトラアルコ オキシープロペン類とグァニジンとの両者から脱 アルコールが行われて容易に縮合し2一フモノビ リミデンが生成するものと推測される。又アルカ リ金属のアルコラートの存在に於て例へばアルコ ール中でカリウム又はナトリウムのブルコラート を使用してテトラアルコオキシープロパン類をグ アニチンと加熱反応せしめるときは両物質間から アルコールが分離しこれ又容易に縮合して2一ァ ミノビリミヂンを生成せしめることが出来た。

上記のように本発明方法は極めて簡単且つ容易 な方法により極めて有利に2一フミノピリチンを 製造し得るものであつて、工程複雑なる従来法の 難点を解決して尙余りある効果を奏するものであ **రం**

水に本発明方法を実施例について説明する。 実施例(1)

炭酸グアニヂン98とテトラエトオキシープロ ペン (沸点74~76° C水銀柱3.5mm) 22gを200g の50%硫酸溶液中に加え常温にて約10時間振盪し た後溶液を冷却しつょ苛性ソーダ溶液でナルカリ 性となしエーテルで抽出すれば2一アミノピリミ チンの粗結晶が得られる。之をペンソールで再結 晶すれば融点 127~128°C の 2 一フミノビリミヂ ンの針狀結晶7.1gが得られる。

寒施例(2)

炭酸グアニヂン9g、 ストラエトオキシープロ ペン(沸点74~76°C水銀柱3.5mm)22gを金属ナ トリウム5gと無水酒精100cmより調製したナト リウムエチラート酒精溶液中に混じ酒精の沸点に 於て約8時間反応せしめた後稀塩酸で酸性となし 特許公報

特許出願公告 昭28-3825

公告 昭 28.8.10 出題 昭 25.8.22

岡爾

平 城 一 生

出 願 人

三菱化成工業株式会社

代理人 弁理士 木 邑 林

特願 昭 25-10941

東京都品川区平塚町7の626

三腐市下連從107

横浜市港北区日吉本町1272

日吉化成寮內

東京都中央区銀座西6の6

(全2頁)

2ーフモノビリモヂンの製造方法

発明の詳細なる説明

従来2一てモノビリモヂンの製造方法としては 2-アミノ-4・6-チクロルピリミチンを亞鉛末 で還元する方法、及び2ーアミノー4ークロルビ リミチンをパラヂウム触媒で接触的に還元する方 法等が知られているが、之等の方法は何れも其の・ 製造工程が複雑であり、工業的に有利な方法と謂 い難い,本発明者等はより簡易なる方法により 2-アミノビリミずンを得んとして種々研究の結 果グァニチンを遊離或は塩類の狀態に於てテトラ アルコオキシープロパン類と酸性或はアルカリ性 溶液中で反応せしめることにより2一アミノビリ ミヂンを極めて有利に製造することに成功した。 テトラアルコオキシブロペン類はオルト蟻酸エス テルに微量の 触媒例 えば 3 弗化硼素エーテラー トを混じ之に攪拌下ヴィニルエーテルを徐々に加 え、比較的低溫例えば30~50°C に於て約1~2 時間攪拌して反応を完了させ、最後に生成物を劃 温蒸溜して得られるものである。 本発明者等はこ の化合物について研究中本発明到達の緒を見出し たのである。

即ち本発明者等の試験結果によればテトラアルコオキシープロパン類は化学的に比較的安定な物質であるが、酸性では反応し易く例えば鉱酸類の稀薄溶液と共に振盪すれば常温でも徐々に分解を起しプロパンデアルを生ずるものである。依つてテトラアルコオキシープロパン類の酸性溶液中にグアニデンを塩類の狀態で存在させておくときは常温附近で縮合反応を起し容易に2ーアミノビリミデンを生成せしめ得ることを見出した。

ての場合の酸性溶液としては酸を水溶液の狀態 で使用してもよく又例えば乾燥塩酸を飽和させた アルコールその他の溶剤中で常温又は加温の条件で反応させてもよい。後者の場合はテトラアルコオキシープロペン類とグアニジンとの両者から脱アルコールが行われて容易に縮合し2ーアミノピリミチンが生成するものと推測される。又アルカリ金属のアルコラートの存在に於て例へばアルコール中でカリウム又はナトリウムのアルコラートを使用してテトラアルコオキシープロペン類をグアニチンと加熱反応せしめるときは両物質間からアルコールが分離してれ又容易に縮合して2ーアミノピリミチンを生成せしめることが出来た。

上記のように本発明方法は極めて簡単且つ容易な方法により極めて有利に2ーブミノビリチンを 製造し得るものであつて、工程複雑なる従来法の 難点を解決して尚余りある効果を奏するものであ る。

次に本発明方法を実施例について説明する。 実施例(1)

炭酸グアニチン98とテトラエトオキシープロベン (沸点74~76°C水銀柱3.5mm) 22gを200gの50%硫酸溶液中に加え常温にて約10時間振盪した後溶液を冷却しつょ苛性ソーダ溶液でアルカリ性となしエーテルで抽出すれば2ーアミノビリミチンの粗結晶が得られる。之をベンゾールで再結晶すれば融点 127~128°C の2ーアミノビリミチンの針狀結晶7.1gが得られる。

実施例(2)

炭酸ダアニヂン9g、ストラエトオキシープロベン(沸点74~76°C水銀柱3.5mm)22gを金属ナトリウム5gと無水酒精100cmより調製したナトリウムエチラート酒精溶液中に混じ酒精の沸点に於て約8時間反応せしめた後稀塩酸で酸性となし

許 報 特 公

特肸出願公告 昭28-3825

昭 25.8.22 昭 28.8.10 出題 公告

ቝ 者 沢 不 男 明 発 小 林 英

鬩

冏

巫 生 城

出 廯 人 三菱化成工業株式会社

邑 林 弁理士 木 代理人

特願 昭 25-10941

東京都品川区平塚町7の626

三腐市下連從107

横浜市港北区日吉本町1272

日吉化成僚内

東京都中央区銀座西6の6

(全2頁)

2-アミノビリミヂンの製造方法

発明の詳細なる說明

従来2-7ミノビリミヂンの製造方法としては、 2-アミノ-4・6-チクロルピリミチンを亞鉛末 で還元する方法、及び2一アミノー4ークロルビ リミチンをパラヂウム触媒で接触的に還元する方 法等が知られているが、之等の方法は何れも其の・ 製造工程が複雑であり、工業的に有利な方法と謂 い難い。本発明者等 はより 簡易なる方法により 2-アミノビリミヂンを得んとして種々研究の結 果グァニチンを遊離或は塩類の狀態に於てテトラ アルコオキシープロペン類と酸性或はアルカリ性 溶液中で反応せしめることにより2ーアミノピリ ミヂンを極めて有利に製造することに成功した。 テトラアルコオキシプロペン類はオルト蟻酸エス テルに微量の 触媒例 えば 3弗化硼素エーテラー トを混じ之に攪拌下ヴィニルエーテルを徐々に加 え、比較的低溫例えば30~50°Cに於て約1~2 時間攪拌して反応を完了させ、最後に生成物を割 温蒸溜して得られるものである。本発明者等はこ の化合物について研究中本発明到達の緒を見出し. たのである。

即ち本発明者等の試験結果によればテトラブル コオキシープロペン類は化学的に比較的安定な物 **質であるが、酸性では反応し易く例えば鉱酸類の** 稀薄溶液と共に振盪すれば常溫でも徐々に分解を 起しプロパンチアルを生ずるものである。依つて テトラアルコオキシープロペン類の酸性溶液中に **グァニチンを塩類の狀態で存在させておくときは** 常温附近で縮合反応を起し容易に2一フモノビリ ミヂンを生成せしめ得ることを見出した。

この場合の酸性溶液としては酸を水溶液の狀態 で使用してもよく又例えば乾燥塩酸を飽和させた

アルコールその他の溶剤中で常溫又は加溫の条件 で反応させてもよい。後者の場合はテトラアルコ オキシープロペン類とグアニジンとの両者から脱 アルコールが行われて容易に縮合し2一てミノビ リミチンが生成するものと推測される。又アルカ リ金属のアルコラートの存在に於て例へばアルコ ール中でカリウム又はナトリウムのアルコラート を使用してテトラアルコオキシープロペン類をグ アニチンと加熱反応せしめるときは両物質間から アルコールが分離しこれ又容易に縮合して2一ア ミノビリミチンを生成せしめることが出来た。

上記のように本発明方法は極めて簡単且つ容易 な方法により極めて有利に2一フミノピリチンを 製造し得るものであつて、工程複雑なる従来法の 難点を解決して尙余りある効果を奏するものであ る。

次に本発明方法を実施例について説明する。 実施例(1)

炭酸グアニヂン98とテトラエトオキシープロ ペン (沸点74~76°C水銀柱3.5mm) 22gを200g の50%硫酸溶液中に加え常温にて約10時間振盪し た後溶液を冷却しつょ苛性ソーダ溶液でナルカリ 性となしエーテルで抽出すれば2一アミノピリミ チンの粗結晶が得られる。之をペンソールで再結 晶すれば融点 127~128°C の2ーフミノビリミチ ンの針狀結晶7.1gが得られる。

実施例(2)

炭酸ダフニヂン9g、オトラエトオキシーブロ ペン(沸点74~76°C水銀柱3.5mm)22gを金属ナ トリウム5gと無水酒精100cmより調製したナト リウムエチラート酒精溶液中に混じ酒精の沸点に 於て約8時間反応せしめた後稀塩酸で酸性となし 溶剤を溜去し残液は苛性ソーダでアルカリ性とした後エーテルで抽出し2一フミノビリミチンの粗結晶を得た。之をベンゾールにより再結晶し融点126~127°Cの2一フミノビリミチンの針狀結晶2gを得た。

実施例(3)

炭酸グアコヂン98と1・3・3—トリエトオキシープロピルーメチルエーテル(沸点102~105°C水銀柱20.5mm)20gを200gの50%硫酸溶液中に混じ40~50°Cで攪拌しつ1約10時間反応させ以下実施例(1)と同様に処理して融点126~127°Cの2—アミノピリミヂン5.7gを得た。

実施例(4)

無水エタノール200c.c.中に硝酸グアニギン24.5 gを混じ乾燥塩酸を通じて飽和 させた後、1・1・3 ートリエトオキシープロピルーメチルエーテル41 gを徐々に滴下し常温に於て約4時間湿気を遮断しつつ攪拌すれば縮合は完了し2ーアミノピリミギンは塩となつて結晶が折出する。次で溶剤を溜去した後冷却下に苛性ソーダの濃厚溶液を加え、遊離した2ーアミノピリミギンをエーテルで抽出しエーテル溶液を無水炭酸ソーダで乾燥後濾過し滤液を徐々に加熱しエーテルを溜去すれば2ーアミノピリミギンが白色針狀結晶として得られる。 牧量は17g、その融点は127~128°Cである。 実施例(5)

無水メタノール200cc.中に硫酸グアニチン22gを混じ乾燥塩酸を通じ飽和させた後テよラエトオキシブロペン(沸点74~76° C水銀柱3.5mm)44gを徐々に満下した後30° Cに於て約4時間湿気を遮断して攪拌し反応を完了させると2一アモノピリモチンは塩として晶出する。以下実施例(4)と同様に処理し融点127° Cの2一アモノビリモチンの結晶16.7gを得た。

無水メタノール200cc.中に炭酸グブデザン18g を混じ乾燥塩酸を通じて飽和させた後1・3・3ートソノトオキシープロピルーエチルエーテル (沸点77~79°C水銀柱17mm)35.6gを徐々に満下し 次で常温にて約4時間湿気を遮断して攪拌し反応 を完了させると2ーアミノビリミチンは塩として 晶出する。以下実施例(4)と 同様に処理し融点 128°Cの2ーアミノビリミチンの結晶17g を得 た。

実施例(7)

氷醋酸200c.c.中に炭酸グアニデン18gを混じ乾燥塩酸を通じて飽和させた後テトラメトオキシプロパン(沸点81~83°C水銀柱25mm)33gを徐々に滴下し20~30°Cで4時間湿気を遮断して投搾し反応を完了する。しかる時は2一アミノビリミデンは塩として晶出する。以下実施例(4)と同様に処理し融点128°Cの2一アミノビリミデン14gを得た。

炭酸ケアニチン9 8 及びテトラエトキシープロペン(沸点74~76° C水銀柱3.5 mm)22 8 をカリウム8.7 gと無水木精 100c.c. より調製したカリウムーメチラートの木精溶液中に混じ、其混液の沸点附近の温度(60~75° C)で約10時間攪拌しつ1反応させた後、反応混液を稀塩酸で冷時弱酸性にする。次で溶剤を溜去し、残留物をエーテルで数回洗滌した後、濃苛性ソーダ溶液で强アルカリ性となしエーテルで抽出し、溶剤を溜去して、残留する粗2ーアミノビリミデンをペンゾールから再結晶し、融点126~7° Cを示す結晶2.3 gを得た。実施例(9)

炭酸グアニザン98及び1・3・3ートリエトキシープロピルーメチルエーテル(沸点102—105°C 水銀柱20.5mm) 21gをナトリウム5g無水イソプロピルアルコール100c.c.より調製したナトリウムーイソプロピラートのイソプロピルアルコール溶液中に混じ、其混液の沸点附近の温度(70~85°C)で約8時間攪拌しつ1反応させる。以下実施例(8)と同様にして融点127°Cの2ーフェノビリミチン21gを得た。

特許請求の範囲

グアニチンを遊離或は塩類の狀態に於てテトラアルコオキシープロパン類と酸性物質或はアルゆリ金属のアルコラートの存在下に反応させることを特徴とする2ーアミノビリミチンの製造方法。

溶剤を溜去し残液は苛性ソーダでアルカリ性とした後エーテルで抽出し2ーフミノビリモチンの粗結晶を得た。 之をベンゾールにより再結晶し融点 126~127°Cの 2ーフェノビリモチンの針狀結晶 2gを得た。

実施例(3)

炭酸グアコデン9 8 と 1・3・3 - トリエトオキシープロビルーメチルエーテル(沸点102~105°C 水銀柱20.5mm)20gを200gの50%硫酸溶液中に混じ40~50°C で攪拌しつい約10時間反応させ以下実施例(1)と同様に処理して融点126~127°Cの2ープミノビリミデン5.7gを得た。

実施例(4)

無水エタノール200cc中に硝酸グアニギン24.5 gを混じ乾燥塩酸を通じて飽和させた後、1・1・3 ートリエトオキシープロピルーメチルエーテル41 gを徐々に滴下し常温に於て約4時間湿気を遮断しつつ攪拌すれば縮合は完了し2ーアミノピリミギンは塩となつて結晶が析出する。次で溶剤を溜去した後冷却下に苛性ソーダの濃厚溶液を加え、遊離した2ーブミノビリミギンをエーテルで抽出しエーテル溶液を無水炭酸ソーダで乾燥後濾過し遮液を徐々に加熱しエーテルを溜去すれば2ーブミノビリミギンが白色針狀結晶として得られる。 牧量は17g、その融点は127~128°Cである。 実施例(5)

無水メタノール200cc.中に硫酸グアニチン22gを混じ乾燥塩酸を通じ飽和させた後テトラエトオキシブロペン(沸点74~76°C水銀柱3.5mm)44gを徐々に滴下した後30°Cに於て約4時間湿気を遮断して攪拌し反応を完了させると2一アミノビリミチンは塩として晶出する。以下実施例(4)と同様に処理し融点127°Cの2一アミノビリミチンの結晶16.7gを得た。

英施例(6)

無水メタノール200cc.中に炭酸グアデチン18g を混じ乾燥塩酸を通じて飽和させた後1・3・3ー トリメトオキシープロピルーエチルエーテル(沸 点77~79°C水銀柱17mm)35.6gを徐々に滴下し 次で常温にて約4時間湿気を遮断して攪拌し反応 を完了させると2ーアミノビリミチンは塩として 晶出する。以下実施例(4)と 同様に処理し融点 128°Cの2ーアミノビリミチンの 結晶 17g を 得 た。

英施例(7)

氷醋酸200c.c.中に炭酸グアニデン18gを混じ乾燥塩酸を通じて飽和させた後テトラメトオキシプロバン(沸点81~83°C水銀柱25mm)33gを徐々に滴下し20~30°Cで4時間湿気を遮断して攪拌し反応と完了する。しかる時は2一アミノビリミデンは塩として晶出する。以下実施例(4)と同様に処理し融点128°Cの2一アミノビリミデン14gを得た。

实施例(8)

炭酸グアニチン98及びテトラエトキシープロペン(沸点74~76°C水銀柱3.5mm)22gをカリウム8.7gと無水木精100cc.より調製したカリウムーメチラートの木精溶液中に混じ、其混液の沸点附近の温度(60~75°C)で約10時間提拌しつ1反応させた後、反応混液を稀塩酸で冷時弱酸性にする。次で溶剤を溜去し、残留物をエーテルで数回洗滌した後、濃苛性ソーダ溶液で强アルカリ性となしエーテルで抽出し、溶剤を溜去して、残留する粗2ーアミノビリミデンをベンソールから再結晶し、融点126~7°Cを示す結晶2.3gを得た。実施例(9)

炭酸ダフニザン98及び1・3・3ートリエトキシープロビルーメチルエーテル(沸点102—105°C 水銀柱20.5mm) 21gをナトリウム5g無水イソプロビルアルコール100c.c.より調製したナトリウムーイソプロピラートのイソプロピルアルコール溶液中に混じ、其混液の沸点附近の温度(70~85°C)で約8時間攪拌しつ」反応させる。以下突 族例(8)と同様にして融点127°Cの2ーフェノビリミチン21gを得た。

特許請求の範囲

グアニチンを遊離或は塩類の狀態に於てテトラアルコオキシープロパン類と酸性物質或はアルゆリ金属のアルコラートの存在下に反応させることを特徴とする2ーアミノビリミチンの製造方法。

溶剤を溜去し残液は苛性ソーダでアルカリ性とした後エーテルで抽出し2一フミノビリモデンの粗結晶を得た。 之をベンゾールにより再結晶し融点 126~127°C の 2一フモノビリモデンの針狀結晶 2gを得た。

実施例(3)

炭酸グアコヂン98と1・3・3—トリエトオキシープロビルーメチルエーテル(沸点102~105°C水銀柱20.5mm)20gを200gの50%硫酸溶液中に促じ40~50°Cで攪拌しつい約10時間反応させ以下実施例(1)と同様に処理して融点126~127°Cの2—アミノビリミヂン5.7gを得た。

実施例(4)

無水エタノール200cc中に硝酸グアニデン24.5 gを混じ乾燥塩酸を通じて飽和させた後、1・1・3 ートリエトオキシープロピルーメチルエーテル41 gを徐々に滴下し常温に於て約4時間湿気を遮断しつつ攪拌すれば縮合は完了し2ーアミノピリミデンは塩となつて結晶が析出する。次で溶剤を溜去した後冷却下に苛性ソーダの濃厚溶液を加え、遊離した2ーブミノピリミデンをエーテルで抽出しエーテル溶液を無水炭酸ソーダで乾燥後濾過し遮液を徐々に加熱しエーテルを溜去すれば2ーブミノピリミデンが白色針狀結晶として得られる。 收量は17g、その融点は127~128°Cである。 実施例(5)

無水メタノール200cc.中に硫酸グアニチン22gを混じ乾燥塩酸を通じ飽和させた後テトラエトオキシブロペン(沸点74~76°C水銀柱3.5mm)44gを徐々に満下した後30°Cに於て約4時間湿気を適断して攪拌し反応を完了させると2一アミノピリミチンは塩として晶出する。以下実施例(4)と同様に処理し融点127°Cの2一アミノピリミチンの結晶16.7gを得た。

实施例(6)

無水メタノール200cc.中に炭酸グアデザン18g を混じ乾燥塩酸を通じて飽和させた後1・3・3ートリメトオキシープロピルーエチルエーテル(沸点77~79°C水銀柱17mm)35.6gを徐々に滴下し 次で常温にて約4時間湿気を遮断して攪拌し反応 を完了させると2ーアミノビリミチンは塩として 晶出する。以下実施例(4)と 同様に処理し融点 128°Cの2ーアミノビリミチンの結晶17g を得た。

実施例(7)

氷醋酸200c.c.中に炭酸グアニデン18gを混じ乾燥塩酸を通じて飽和させた後テトラノトオキシブロバン (沸点81~83°C水銀柱25mm) 33gを徐々に滴下し20~30°Cで4時間湿気を遮断して攪拌し反応ご完了する。しかる時は2一アミノビリミデンは塩として晶出する。以下実施例(4)と同様に処理し融点128°Cの2一アミノビリミデン14gを得た。

実施例(8)

炭酸グアニチン98及びテトラエトキシープロバン(沸点74~76°C水銀柱3.5mm)22gをカリウム8.7gと無水木精100cc.より調製したカリウムーメチラートの木精溶液中に混じ、其混液の沸点附近の温度(60~75°C)で約10時間攪拌しつ」反応させた後、反応混液を稀塩酸で冷時弱酸性にする。次で溶剤を溜去し、残留物をエーテルで数回洗滌した後、濃苛性ソーダ溶液で强アルカリ性となしエーテルで抽出し、溶剤を溜去して、残留する粗2ーアミノビリミデンをベンゾールから再結品し、融点126~7°Cを示す結晶2.3gを得た。実施例(9)

炭酸ゲアニゲン98及び1・3・3ートリエトキシープロピルーメチルエーテル(沸点102—105°C 水銀柱20.5mm) 21gをナトリウム5g無水イソプロピルアルコール100c.c.より調製したナトリウムーイソプロピラートのイソプロピルアルコール溶液中に混じ、其混液の沸点附近の温度(70~85°C)で約8時間攪拌しつ」反応させる。以下突放例(8)と同様にして融点127°Cの2ーフェノピリェチン21gを得た。

特許請求の範囲

グアニチンを遊離或は塩類の狀態に於てテトラアルコオキシープロパン類と酸性物質或はアルゆリ金属のアルコラートの存在下に反応させることを特徴とする2一アミノビリミチンの製造方法。